

非小細胞肺癌切除例におけるMatrix Metalloproteinase (MMP) の発現とその臨床的意義 に関する研究

著者	呉 書林
号	2196
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22778

氏 名（本籍）	呉 書 林
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 9 6 号
学位授与年月日	平 成 17 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	非小細胞肺癌切除例における Matrix Metalloproteinase（MMP）の発現とその臨床的 意義に関する研究

（主 査）

論文審査委員	教授 近 藤 丘	教授 西 條 康 夫
	教授 笹 野 公 伸	

論文内容要旨

Matrix Metalloproteinase (MMP) とその内因性阻害因子である Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) は細胞外基質の分解と再構築に関与し、肺癌の進展に重要な役割を担っている。本研究の目的は非小細胞肺癌における MMP と TIMP の発現を免疫組織化学的に検討し、その進展における意義を探ることである。

東北大学加齢医学研究所附属病院で手術を施行された非小細胞肺癌症例から、X 線有所見の扁平上皮癌 54 例と腺癌 46 例の合計 100 例を対象とした。また、早期病変との比較のために Carcinoma in Situ (CIS) の扁平上皮癌 7 例と、IA 期の Bronchiolo-Alveolar Carcinoma (BAC) の腺癌 9 例を同時期の病理ファイルから選別した。9 種の MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, Membrane Type (MT) 1-MMP, MT 2-MMP, MT 3-MMP), および 3 種の TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) について免疫組織化学を行い、腫瘍細胞と基質細胞での発現を判定した。

扁平上皮癌では腫瘍細胞の MMP-7 が予後不良因子だったが、腺癌では予後に影響をおよぼす MMP はなかった。基質細胞でも同様に扁平上皮癌でのみ MMP-2 と MMP-11 が有意な予後不良因子だった。いくつかの MMP は共発現する傾向にあり、特に腫瘍細胞における MMP-11 と MT 2-MMP, MMP-2 と MMP-7, MMP-1 と MMP-9, MMP-7 と MMP-9, MMP-7 と MT 2-MMP, および MMP-2 と TIMP-2, 基質細胞における MMP-11 と MT 2-MMP, および MMP-2 と MMP-9 との間には相関を認めた ($p < 0.01$)。早期病変との対比では、CIS における MMP の陽性頻度が低い傾向を認めた。同様に BAC でも MMP の陽性頻度は有意に低値だった。

以上の成績は、従来から広く研究されてきた腫瘍細胞だけでなく、基質細胞における MMP も肺癌の予後に重大な影響をおよぼしていること、また、癌細胞が基底膜を突破し周囲組織に浸潤していく初期のプロセスが腫瘍細胞における MMP の発現調節と密接に関連していることを示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

Matrix Metalloproteinase (MMP) とその内因性阻害因子である Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) は細胞外基質の分解と再構築に関与し、肺癌の進展に重要な役割を担っている。本研究の目的は非小細胞肺癌における MMP と TIMP の発現を免疫組織化学的に検討し、その進展における意義を探ることである。東北大学加齢医学研究所附属病院で手術を施行された非小細胞肺癌症例から、X 線有所見の扁平上皮癌 54 例と腺癌 46 例の合計 100 例を対象とした。また、早期病変との比較のために Carcinoma in Situ (CIS) の扁平上皮癌 7 例と、IA 期の Bronchiolo-Alveolar Carcinoma (BAC) の腺癌 9 例を同時期の病理ファイルから選別した。9 種の MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, Membrane Type (MT)1-MMP, MT 2-MMP, MT 3-MMP), および 3 種の TIMP (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) について免疫組織化学を行い、腫瘍細胞と基質細胞での発現を判定した。扁平上皮癌では腫瘍細胞の MMP-7 が予後不良因子だったが、腺癌では予後に影響をおよぼす MMP はなかった。基質細胞でも同様に扁平上皮癌でのみ MMP-2 と MMP-11 が有意な予後不良因子だった。早期病変との対比では、CIS における MMP の陽性頻度が低い傾向を認めた。同様に BAC でも MMP の陽性頻度は有意に低値だった。以上の成績は、従来から広く研究されてきた腫瘍細胞だけでなく、基質細胞における MMP も肺癌の予後に重大な影響をおよぼしていること、また、癌細胞が基底膜を突破し周囲組織に浸潤していく初期のプロセスが腫瘍細胞における MMP の発現調節と密接に関連していることを示唆している。

本研究は、肺癌の進展に MMP が重要な役割を担っていることを網羅的に明らかにした貴重な研究である。特に、基質細胞も腫瘍細胞にとらず重要な意義を持っていることを明らかにした点は、従来の肺癌研究を大きく飛躍させるものである。さらに、貴重な初期病変を用いた検討は独創性に富むすぐれた成果で、肺癌の進展を解明するために重要な手がかりを提供した。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。